

Tablets

Patent Family : NL6504974

• Abstract :

basic abstract NL6504974 A Tablets are prepared without previous granulation by adding physiologically suitable powdered polyethylene glycols, gelatine and/or polysaccharides (with the exception of starch) in qty. of 1-10%, pref. 2-5%, to the active cpds. to be tabletted.

The time-consuming granulation step is omitted and the galenic properties such as tablet-disintegration are far superior. The "dry-glues" used can be carefully chosen so that galenic properties may be obtained which are not at all like those obtained after granulation.

• Publication data:

Family NL6504974 A 68.00.00 * (6800) AU6558233 A 68.00.00
(6801) **DE1228029** A 68.00.00 (6801)

• Patentee & Inventor(s):

Assignee (MERE) MERCK AG E

GB1033684 A 68.00.00 (6801) **US3424842** A 68.00.00
(6801) ZA6502194 A 68.00.00 (6801) JP70015755 B 70.00.00
(7022) CA-854693 A 70.00.00 (7044)
Priority N° 64.05.09 64DE-M060952

• Accession codes:

Accession nb. 66-19052F/00

• Manual codes:

Derwent Classes B00

Others :

NUM

8 patent(s) 8 country(s)



AUSLEGESCHRIFT

1228 029

Deutsche Kl.: 30 h - 9/02

Nummer: 1 228 029
 Aktenzeichen: M 60952 IV a/30 h
 Anmeldetag: 9. Mai 1964
 Auslegetag: 3. November 1966

1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten durch Pressen von Pulvergemischen ohne vorhergehende Granulation.

Das Tablettieren pulverförmiger Arzneistoffe oder Gemische ist normalerweise nur möglich, wenn man das Ausgangsmaterial vorher auf feuchtem oder trockenem Wege in ein rieselfähiges, pulverarmes Granulat überführt. Nur wenige Arzneistoffe besitzen eine genügende Haftfähigkeit und Fließbarkeit, daß sie ohne Vorbereitung direkt zu Tabletten gepréßt werden können; eine Aufzählung solcher Stoffe findet sich beispielsweise in F. G. Stirner, »Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung«, Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart, 1960, S. 3 f. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, den lästigen zusätzlichen Arbeitsgang der Granulierung einzusparen. So hat man vorgeschlagen, das Pulvermaterial mit wässrigeren oder nichtwässrigeren Lösungsmitteln anzufeuchten, die nach der Kompression durch Trocknung wieder entfernt werden. Ferner lassen sich viele grobpulverisierte Substanzen ohne sonstige Vorbereitung durch Zusatz von »Amylum compositum« (Stärke, die 10% Kakaobutter enthält) tabletieren. Diese Verfahren ersetzen jedoch nur den Arbeitsgang des Granulierens durch einen anderen (Anfeuchten bzw. Trocknen bzw. Herstellung des Amylum compositum), so daß ein wesentlicher Fortschritt hierin nicht zu sehen ist.

Es wurde ferner vorgeschlagen, das in Frage stehende Gemisch durch Zusatz bestimmter Stoffe tabletterfähig zu machen. Für diesen Zweck sind z. B. Molkepulver (USA.-Patentschrift 3 015 611 vom 25. 8. 1959), Calciumsilikat-Aerogel (USA.-Patentschrift 2 951 791 vom 6. 9. 1960) oder mikrofeines Kieselgel (vgl. deutsche Auslegeschrift 1 164 023) angegeben worden. Die zuzusetzenden Mengen der beiden erstgenannten Stoffe sind unverhältnismäßig hoch (30 bzw. 20%; alle Prozentangaben sind Gewichtsprozente). In den Laboratorien des Erfinders gelang es nicht, die Vorteile des in der letztgenannten Auslegeschrift beschriebenen Verfahrens zu reproduzieren.

In einem Prospekt »PVP (Polyvinylpyrrolidon)« der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG vom Juni 1960 (S. 34) ist beschrieben, daß sich trockenes PVP-Pulver auch als Bindemittel für die direkte Pressung von Tablettenmassen ohne vorhergehendes Granulieren eignet. Nähere Angaben werden nicht gemacht. In der Praxis hat sich PVP für den angegebenen Zweck nicht durchsetzen können, da es teuer ist und da ferner damit hergestellte Tabletten schlecht zerfallen und einen nicht immer erwünschten Depot-Effekt besitzen.

Verfahren zur Herstellung von Tabletten durch Pressen von Pulvergemischen ohne vorhergehende Granulation

Anmelder:

E. Merck Aktiengesellschaft,
Darmstadt, Frankfurter Str. 250

Als Erfinder benannt:
Dipl.-Chem. Dr. Eberhard Nürnberg, Darmstadt

2

Es wurde nun gefunden, daß man in überraschend leichter Weise Pulvergemische erhalten kann, die ohne vorhergehende Granulation zu Tabletten gepréßt werden können, indem man physiologisch verträgliche pulverförmige Cellulose, Cellulose-derivate, Alginsäuren oder deren Salze und/oder Hemicellulosen wie Galactomannane hinzugibt. Der Ausdruck »Cellulosederivate« soll in der vorliegenden Erfindung auch funktionell abgewandelte, beispielsweise substituierte, partiell oxydierte oder partiell reduzierte Derivate der Cellulose einschließen. Es wurde ferner gefunden, daß man beim Zusatz dieser Stoffe mit Mengen zwischen 1 und 10%, vorzugsweise 2 und 5%, auskommt, so daß nicht die Nachteile der hohen Zusatzmengen der obengenannten Stoffe bei der Herstellung der Tabletten auftreten. Es war überraschend, daß es sich bei diesen Zusatzstoffen, die im folgenden als »Trockenklebstoffe« bezeichnet werden, um solche handelt, die in trockenem Zustand keinerlei Bindeder Klebwirkung vermuten lassen.

Der Zusatz solcher Stoffe bei der Tablettenherstellung ist an sich bekannt. So wird in der bekanntgemachten deutschen Patentanmeldung K 11414 IV a/30h ein Zusatz von Cellulosepulver als Sprengmittel zu Tabletten empfohlen. In der USA.-Patentschrift 3 065 143 werden Tabletten beschrieben, die mindestens ein Drittel ihres Gesamtgewichtes an Natriumcarboxymethylcellulose bzw. Hydroxypropylmethylcellulose enthalten und sich durch hohe Zerfallszeiten auszeichnen. Durch keine dieser Druckschriften wird jedoch dem Fachmann die Lehre vermittelt, Tabletten durch Pressen von

Pulvergemischen ohne vorhergehende Granulation herzustellen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten durch Pressen von Pulvergemischen ohne vorhergehende Granulation, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man dem Pulvergemisch vor dem Pressen physiologisch verträgliche, pulverförmige Cellulose, Cellulosederivate, Alginsäuren oder deren Salze und/oder Hemicellulosen wie Galactomannane in Mengen zwischen 1 und 10%, vorzugsweise 2 und 5%, zusetzt.

Als Cellulosederivate sind beispielsweise geeignet: Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Äthylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose.

Unter diesen Trockenklebstoffen befinden sich auch solche, die bereits zur Gewinnung von Klebstoff-Feuchtgranulaten verwendet wurden. Dabei mußten jedoch diese Stoffe immer — ganz oder teilweise — in einem Lösungsmittel gelöst werden. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren setzt man jedoch die Trockenklebstoffe in Pulverform zum pulverförmigen Gemisch der Wirk-, Füll-, Spreng- und Glättemittel hinzu und erhält so nach dem gleichmäßigen Mischen oder Mahlen sämtlicher Komponenten unmittelbar ein preßbares Produkt. Für schlecht fließende Pulvergemische verwendet man bei der Tablettierung zweckmäßig geeignete Rühr-, Rüttel- oder Vibriovorrichtungen, vorzugsweise Spezialfüllschuhe wie den Rührkammer-Füllschuh.

Je nach den physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe oder je nach den Anforderungen an die Tabletten (beispielsweise gut zerfallbare Tabletten, Lutschtabletten usw.) kann man jeweils das eine oder andere der genannten Trockenklebstoffe verwenden. Der geeignete Trockenklebstoff wird am besten in jedem Einzelfall experimentell ermittelt. Auf diese Weise ist es möglich, Tabletten zu gewinnen, deren galenische Eigenschaften denjenigen von solchen Tabletten nicht nachstehen, die durch Pressung eines Granulates gewonnen wurden. Hinsichtlich des Zerfalls sind die erfindungsgemäß hergestellten Tabletten diesen sogar überlegen.

Das erfindungsgemäße Verfahren erstreckt sich auf alle üblichen in der galenischen Praxis hergestellten Preßkörper, vor allem auf Tabletten, Dragäckerne, Arzneistäbchen.

Beispiel 1

Es wurden ohne vorherige Granulation Tabletten folgender Zusammensetzung gepräßt und der Abrieb nach jeweils 10 Minuten im »Roche«-Friabilator (RF) bzw. in der Weiß-Fogh-Abriebtrommel (modifiziert in Plexiglas; WFA) des Engelsmann-Tablettenprüfers ermittelt.

Grundsätzliche Zusammensetzung einer Tablette zu 450 mg:

2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon	200 mg
Lactose	180 mg
Maisstärke	45 mg
Talk	20 mg
Hochdisperse Kieselsäure	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

Bei den Tabletten mit dem jeweils angegebenen Gehalt an Trockenklebstoffen war die Lactosemenge entsprechend verringert, so daß alle Tabletten das

gleiche Endgewicht besaßen. Als Trockenklebstoffe wurden jeweils übliche Handelspräparate verwendet.

5	Gehalt, %	Trockenklebstoff Art	Abrieb, %	
			(RF)	(WFA)
—	—	ohne	14	4
5	Alginsäurepräparat		6	0,5
2	Cellulosepulver (verschiedene Präparate)		1 bis 4,5	0 bis 0,5
5	Äthylcellulose		8	1
5	Carboxymethylcellulose		7	1
5	Hydroxyäthylcellulose		10,5	1,5
5	Hydroxypropylcellulose		9	0,5

Es zeigt sich also, daß durch Verwendung der erfindungsgemäßen Trockenklebstoffe der Abrieb um 25 bis 87% verringert wird, so daß die nach der Erfindung hergestellten Tabletten auch ohne vorherige Granulation eine ausreichende Festigkeit aufweisen.

Während die ohne Zusatz eines Trockenklebstoffs ebenso wie die erfindungsgemäß hergestellten Tabletten normale Zerfallszeiten (10 bis 20 Sekunden) zeigten, zerfielen analog, aber mit einem Zusatz von 5% Polyvinylpyrrolidon hergestellte Tabletten erst nach 50 Sekunden.

30

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 wurden Tabletten folgender Zusammensetzung gepräßt und ihr Abrieb bestimmt; die erfindungsgemäß hergestellten Tabletten enthielten jeweils zusätzlich 15 mg des genannten Trockenklebstoffs.

40	Dimethylamino-phenyl-dimethyl-pyrazolon	100 mg
	Phenacetin	100 mg
	Coffein	20 mg
	Salicylsäureamid	50 mg
	Maisstärke	30 mg

Gehalt, %	Trockenklebstoff Art	Abrieb, %	
		(RF)	(WFA)
—	ohne	18	
5	Cellulose	9	
5	Methylcellulose	9	
5	Äthylcellulose	7	
5	Carboxymethylcellulose	7	
55	Hydroxyäthylcellulose	11	
5	Hydroxypropylcellulose	12	
5	Galactomannane	7	
5	Alginsäurepräparat	2	

60 Auch bei der hier verwendeten Zusammensetzung zeigte sich, daß durch Verwendung der erfindungsgemäß Trockenklebstoffe der Abrieb der hergestellten Tabletten um 33 bis 89% verringert wird.

65

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 wurden Tabletten folgender Zusammensetzung gepräßt und ihr Abrieb bestimmt; an

Stelle eines Teils der Lactose trat jeweils die angegebene Menge des genannten Trockenklebstoffs.

Meprobamat	200 mg
Lactose	60 mg
Maisstärke	30 mg
Talk	30 mg
Hochdisperse Kieselsäure	3,2 mg
Magnesiumstearat	3,2 mg

Gehalt, %	Trockenklebstoff	Abrieb, % (RF)
—	ohne	5
5	Cellulose	2
5	Methylcellulose	2,5

Die Verringerung des Abriebs durch Zusatz der Trockenklebstoffe betrug in diesem Beispiel 50 bis 60%.

Das folgende Beispiel ist ein solches für die technische Durchführung des Verfahrens nach der Erfindung.

Beispiel 4

a) Rahmenrezeptur

Die nachfolgende Rahmenrezeptur für eine Tablettengrundlage ist geeignet für Kompositionen mit 30 Wirkstoffen, die in niedriger Dosierung eingesetzt werden.

Cellulosepulver	6%
Hochdisperse Kieselsäure (z. B. Aerosil®)	5%
Carboxymethylcellulose-Pulver ·	35
(z. B. Relatin K 51®)	1%
Kartoffelstärke	10%
Magnesiumstearat	2%
Milchzucker, gepulvert	76% 40
	100%

Die erwähnte Cellulose ist die übliche Handelsware, die vorwiegend amorph ist und bei der die Faserstruktur im wesentlichen erhalten ist. Besonders hat sich eine native Buchenzellulose mit folgenden Kennzahlen bewährt:

Durchschnitts-Polymerisationsgrad nach Jayme-Wellm	620 bis 680
Spezifische Oberfläche nach Blaine	6000 cm ² /g
Gehalt an Alphacellulose	89 bis 90%
Ligningehalt nach der Deutschen Einheitsmethode	0,05 bis 0,08%
pH-Wert in 5%iger Suspension	4,9 bis 5,3%

Aschegehalt	0,1 bis 0,2%
Weißgehalt im modifizierten Lange-Leukometer	86 bis 88%
5 Harzgehalt, extrahiert mit Methanol—Benzol 1:1	0,2 bis 0,4%
Schwefelgehalt	Spuren
Schüttgewicht	350 g/l
Heizwert	3800 kcal/kg

b) Tablettenherstellung

5 kg Prednisolon werden mit 15 kg Milchzucker in einer Schale grob gemischt und durch ein Sieb 4 (48 Maschen pro Quadratzentimeter, lichte Maschenweite 1,11 mm) gegeben und zusammen mit der ebenfalls gemischten und gesiebten Grundlage (100 kg) in einem Lödige-Mischer 5 Minuten lang gemischt. Die so erhaltene preßfertige Mischung wird auf eine Rundläufer-Tabletten-Maschine, die mit einem Rührflügel-Füllschuh ausgestattet ist, gegeben und bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit des Kopfes von 8 bis 10 Umdrehungen pro Minute mit Hilfe von 7-mm-Preßwerkzeugen komprimiert. 25 Der Preßdruck der Maschine wird so eingestellt, daß die Tabletten eine Festigkeit von etwa 2,5 kg (Erweka-Drucktester) besitzen.

Man erhält Tabletten von 120 mg Gewicht, die je 5 mg Wirkstoff enthalten.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Tabletten durch Pressen von Pulvergemischen ohne vorhergehende Granulation, dadurch gekennzeichnet, daß man dem Pulvergemisch vor dem Pressen physiologisch verträgliche pulverförmige Cellulose, Cellulosederivate, Alginsäuren oder deren Salze und/oder Hemicellulosen wie Galactomannane in Mengen zwischen 1 und 10, vorzugsweise 2 und 5 Gewichtsprozent zusetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Cellulosederivate Methylcellulose, Athylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxyäthylcellulose oder Hydroxypropylcellulose verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorbehandlung des pulverförmigen Preßgutes nur durch Mischen oder Mahlen erfolgt.

In Betracht gezogene Druckschriften:

Deutsche Patentanmeldung K 11414 IV a/30 h (bekanntgemacht am 19. 3. 1953); USA.-Patentschrift Nr. 3 065 143; Journal American Pharmac. Ass. Sci. Ed., Bd. 43, Nr. 8, S. 486 bis 488.